

## WO9964409

### Publication Title:

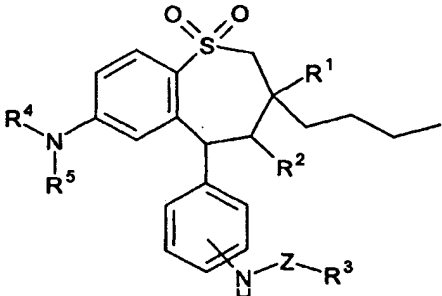
Benzo(b)thiepine-1,1-dioxide derivatives, a method for the production thereof, medicaments containing these compounds, and their use

### Abstract:

The invention relates to substituted benzo(b)thiepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention relates to compounds of formula (I), wherein R1, R2, R3, R4, R5 and Z have the cited descriptions, to the physiologically compatible salts, to physiologically functional derivatives, and to a method for the production thereof. The compounds are suited, for example, as hypolipidemic agents

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>


**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 337/00</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/64409</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Dezember 1999 (16.12.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03743</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1999 (29.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 25 804.6      10. Juni 1998 (10.06.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schommühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). ENHSEN, Alfons [DE/DE]; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03743</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1999 (29.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 25 804.6      10. Juni 1998 (10.06.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schommühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). ENHSEN, Alfons [DE/DE]; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03743</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 1999 (29.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 25 804.6      10. Juni 1998 (10.06.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schommühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). ENHSEN, Alfons [DE/DE]; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: BENZOTHIAPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THEIR USE</p> <p>(54) Bezeichnung: BENZOTHIPIEN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG</p>				
 <p style="text-align: right;">(I)</p>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to benzothiepine-1,1-dioxide derivatives and their acid addition salts, i.e. compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and Z have the meanings given in the description and their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention also relates to a method for producing said compounds, which are suitable for use as e.g. hypolipidaemics.</p>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft substituierte Benzothiepin-1,1-dioxiderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.</p>				

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

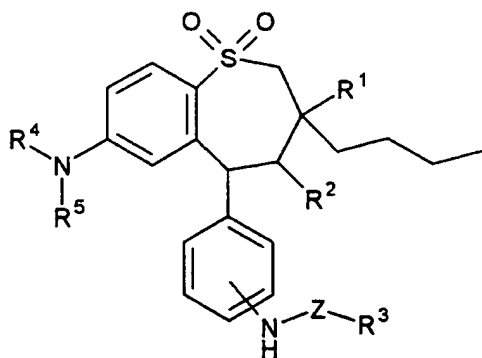
Benzothiepin-1,1-dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Benzothiepin-1,1-dioxidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits Benzothiepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT Anmeldung Nr. PCT/US97/04076, Veröffentlichungs-Nr. WO 97/33882].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere fäkale Gallensäureausscheidung bewirken. Eine Dosierungsreduzierung des ED<sub>200</sub> Wertes um mindestens den Faktor 5 gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen war besonders wünschenswert.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R <sup>1</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
R <sup>2</sup>	H, OH, NH <sub>2</sub> , NH-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;
R <sup>3</sup>	Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
R <sup>4</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
R <sup>5</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
Z	-(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-NH-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-O-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-(C=O) <sub>m</sub> , eine kovalente Bindung;
n	0 oder 1;
m	0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R <sup>1</sup>	Ethyl, Propyl, Butyl;
----------------	-----------------------

$R^2$	H, OH, $NH_2$ , $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$ ;
$R^3$	Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
$R^4$	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
$R^5$	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
Z	$-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ , $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ , $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ , $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente Bindung;
n	0 oder 1;
m	0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

$R^1$	Ethyl, Butyl;
$R^2$	OH;
$R^3$	Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

R <sup>4</sup>	Methyl;
R <sup>5</sup>	Methyl;
Z	-(C=O)-C <sub>0</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten

hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Prophylaxe bzw. zur Behandlung von Gallensteinen.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem

verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

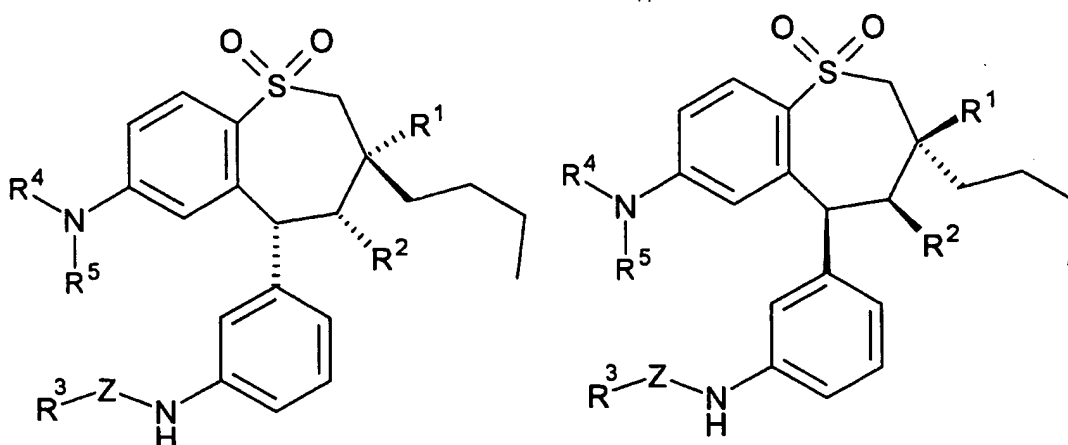
Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

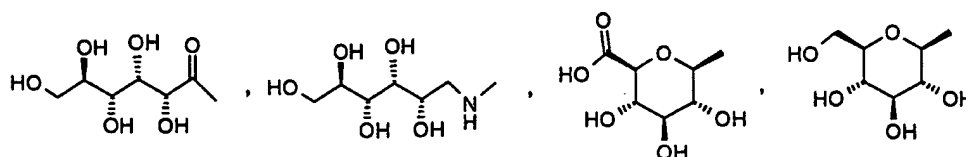
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt insbesondere auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

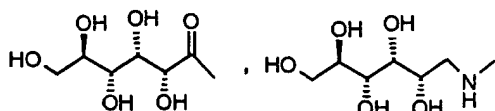


Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Bevorzugt sind die Zuckerreste:



Besonders bevorzugt sind die Zuckerreste:



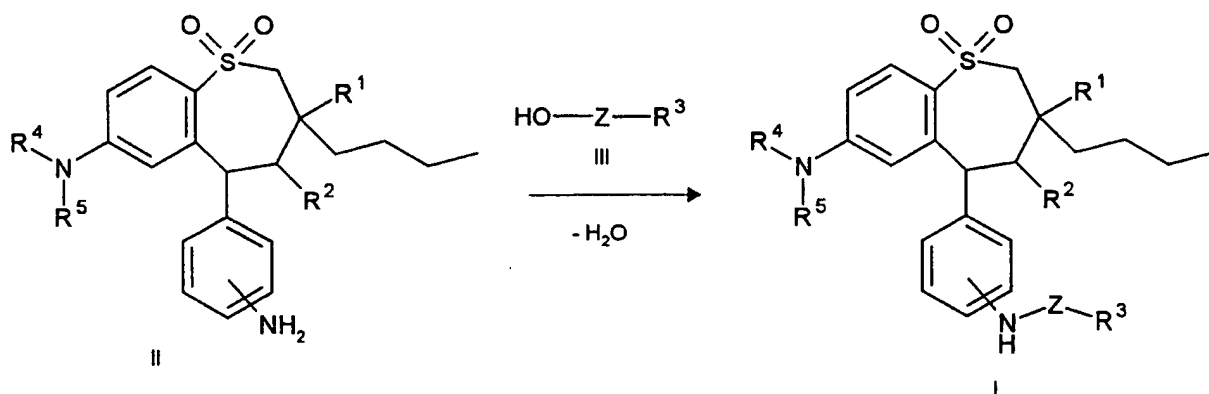
Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen.

Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Benzothiepin-1,1-dioxidderivate der Formel I:



Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II, in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R<sup>3</sup> und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch

funktionelles Derivat überführt. Wenn es sich bei dem Rest  $R^3$  um einen Monozuckerrest handelt, kann dieser Rest gegebenenfalls auch noch nach der Bindung an das Amin der Formel II stufenweise zum Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrzuckerrest verlängert werden.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastatin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Ermittlung der  $ED_{200}$  Ausscheidung. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum und die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren bei der Ratte nach oraler Verabreichung zweimal täglich. Es wurden die Diastereomerengemische der Verbindungen geprüft.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

1) Zubereitung der Test- und Referenzsubstanzen

Zur Formulierung einer wässrigen Lösung diente folgende Rezeptur:

Die Substanzen wurden in adäquatem Volumen einer Solutol (=Polyethylenglykol 600 Hydroxystearat; BASF, Ludwigshafen, Deutschland; Chargennr. 1763) enthaltenden wässrigen Lösung gelöst, so daß eine Endkonzentration von 5% Solutol in der wässrigen Lösung vorliegt. Die Lösungen/Suspensionen wurden in einer Dosierung von 5ml/kg per os verabreicht.

## 2) Versuchsbedingungen

Männliche Wistar Ratten (Kastengrund, Hoechst AG, Gewichtsbereich 250-350g) wurden in Gruppen zu jeweils 6 Tieren und ab 10 Tagen vor Behandlungsbeginn (Tag 1) bei einem umgekehrten Tag/Nacht Rhythmus (4<sup>00</sup> - 16<sup>00</sup> dunkel, 16<sup>00</sup> - 4<sup>00</sup> hell) gehalten und erhielten eine Standard Futtermischung (Altromin, Lage, Deutschland). Drei Tage vor Versuchsbeginn (Tag 0) wurden die Tiere in Gruppen mit jeweils 4 Tieren eingeteilt.

Einteilung der Tiere in Behandlungsgruppen:

Nummer der Gruppe	Tiernr. / Analysennr.	Testsubstanz <sup>1</sup>	Dosis (mg/kg/d)
1	1-4	negative Kontrolle	Trägersubstanz
2	5-8	Testsubstanz Dosis 1	2 x 0,008
3	9-12	Testsubstanz Dosis 2	2 x 0,02
4	13-16	Testsubstanz Dosis 3	2 x 0,1
5	17-20	Testsubstanz Dosis 4	2 x 0,5

<sup>1</sup> gelöst/suspendiert in 5% Solutol HS 15/0,4% Stärkeschleim

## 3) Versuchsablauf

Nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von 5 µCi <sup>14</sup>C-Taurocholat pro Ratte (Tag 0) wurden die Träger- oder Testsubstanzen um 7<sup>00</sup> - 8<sup>00</sup> und um 15<sup>00</sup> - 16<sup>00</sup> des folgenden Tages (Tag 1) gegeben (Behandlung für einen Tag).

Kotproben für die Analyse von <sup>14</sup>C-Taurocholat wurden alle 24 Stunden direkt nach

der Verabreichung der morgendlichen Dosis genommen. Die Fäzes wurden gewogen, bei  $-18^{\circ}\text{C}$  gelagert und später in 100 ml Aqua demineralisata suspendiert und homogenisiert (Ultra Turrax, Janke & Kunkel, IKA-Werk). Aliquote Teile (0,5 g) wurden gewogen und auf Verbrennungshütchen (Combusto Cones, Canberra Packard) in einer Verbrennungsapparatur (Tri Carb® 307 combuster Canberra Packard GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verbrannt. Das entstandene  $^{14}\text{CO}_2$  wurde mit Carbo-Sorb® (Canberra Packard) absorbiert. Die folgenden  $^{14}\text{C}$  Radioaktivitätsmessungen wurden nach Zugabe des Szintillators (Perma-Fluor complete scintillation cocktail Nr. 6013187, Packard) zu den Proben mit Hilfe der Flüssigszintillationszählung (LSC) bestimmt. Die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$ -Taurocholsäure wurde als kumulative und/oder prozentuale Restradioaktivität berechnet (siehe unten).

#### 4) Beobachtungen und Messungen

Die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$ -TCA wurde in verbrannten aliquoten Teilen der in 24 Stunden-Intervallen genommenen Kotproben bestimmt, als "kumulativer Prozentsatz" der verabreichten Aktivität berechnet und als % der Restaktivität (=verbleibende Aktivität, d.h. verabreichte Aktivität abzüglich der bereits ausgeschiedenen Aktivität) ausgedrückt. Für die Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde die Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$  Taurocholsäure als Prozentanteil der entsprechenden Werte der Kontrollgruppe (behandelt mit Trägersubstanz) ausgedrückt. Die  $\text{ED}_{200}$ , d.h. die Dosis, die die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$  Taurocholsäure auf 200% der Kontrollgruppe steigert, wird durch Interpolation aus einer sigmoiden oder linearen Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet. Die kalkulierte  $\text{ED}_{200}$  entspricht einer Dosis, die die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren verdoppelt.

## 5) Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt Meßwerte der ED<sub>200</sub> Ausscheidung.

Tabelle 1:

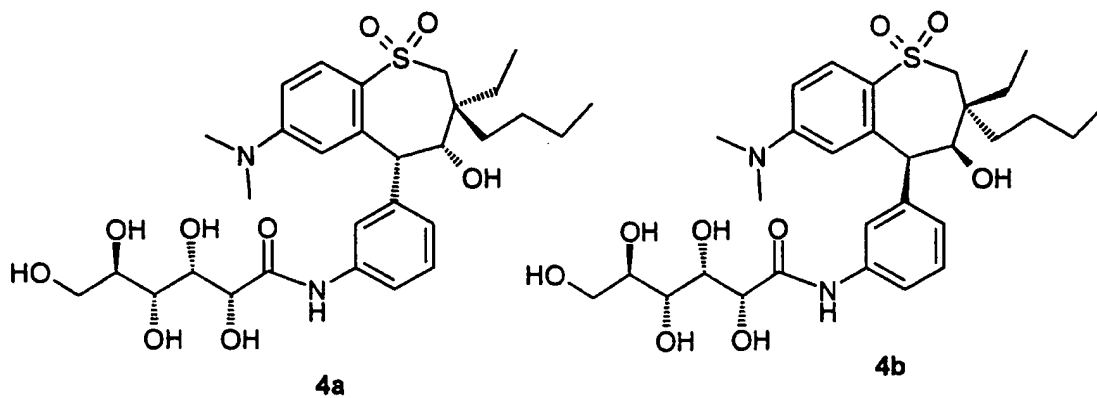
Verbindungen aus Beispiel (Diastereomengemisch)	ED <sub>200</sub> Ausscheidung (mg/kg/d) p.o.
1	0,009
2	0,008
3	0,04
5	0,03
6	0,04
7	0,04
8	0,007
9	0,007
10	0,04
3 (reine Struktur 11a)	0,008
Vergleichsbeispiele	
1	0,8
2	1,0
3	0,9

## 6) Diskussion

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 20 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

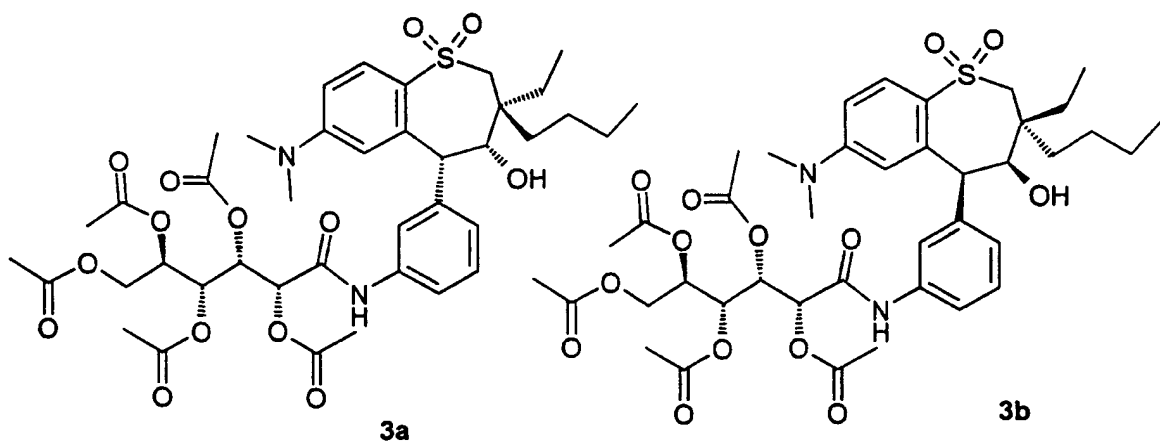
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

## Beispiel 1



$C_{30}H_{44}N_2O_9S$  (608.76). MS  $(M + H)^+ = 609.3$

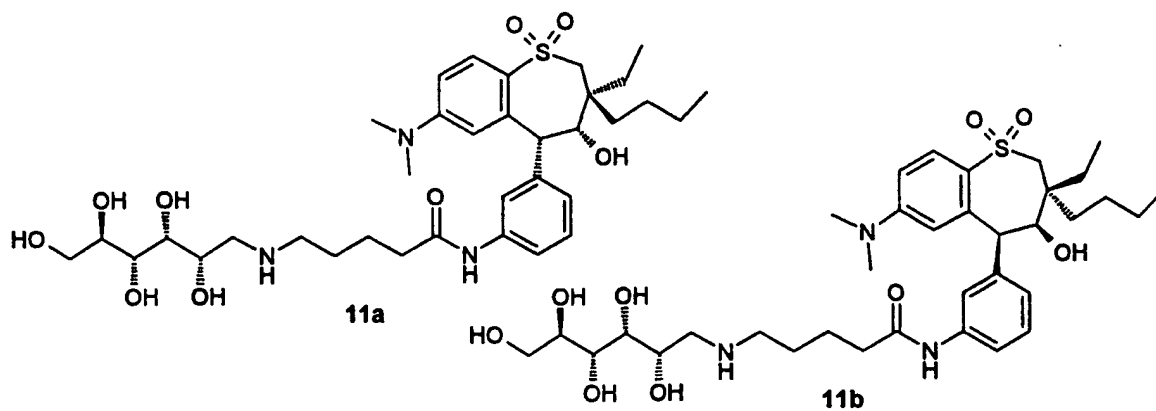
## Beispiel 2



$C_{40}H_{54}N_2O_{14}S$  (818.40), MS  $(M + H)^+ = 819.3$

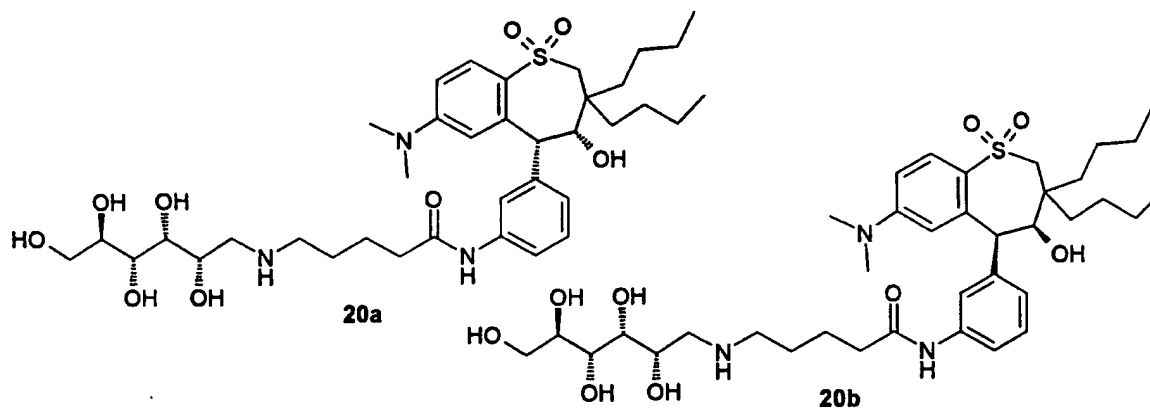
15

## Beispiel 3



$C_{35}H_{55}N_3O_9S$  (693.91). MS  $(M + H)^+ = 694.4$

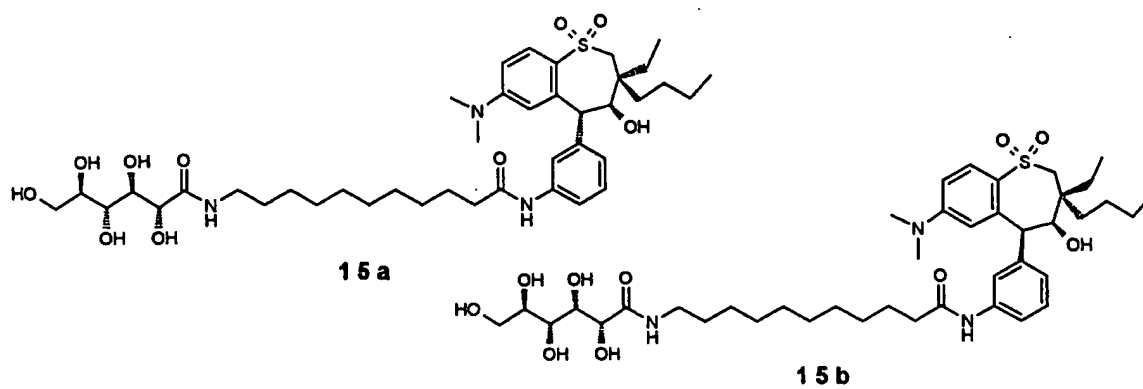
## Beispiel 4



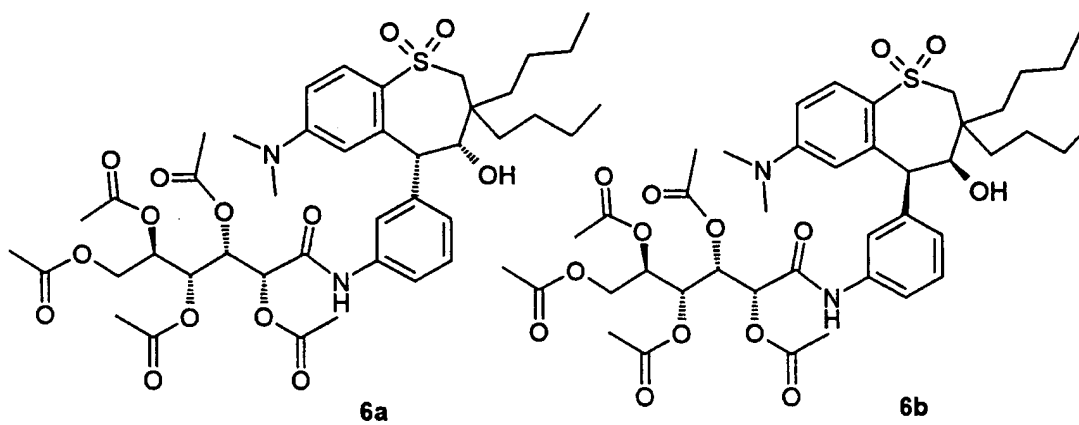
$C_{37}H_{59}N_3O_9S$  (721.96). MS  $(M + H)^+ = 722.3$

16

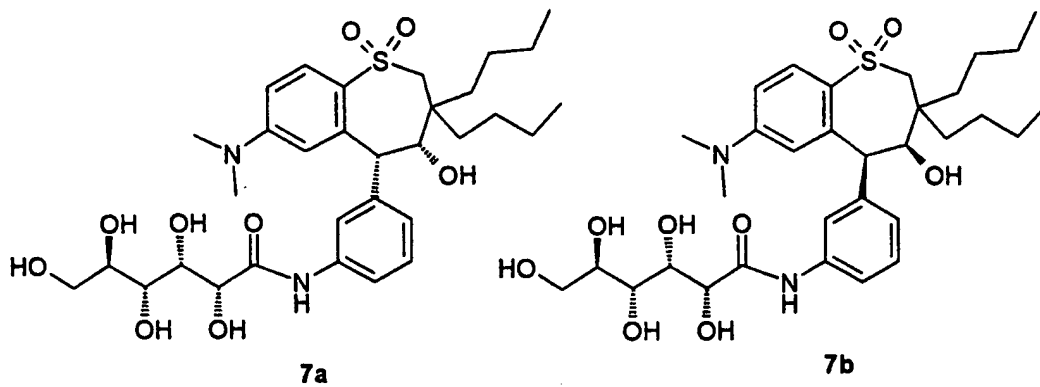
## Beispiel 5

 $C_{41}H_{65}N_3O_{10}S$  (792.05). MS (M + H)<sup>+</sup> = 792.5

## Beispiel 6

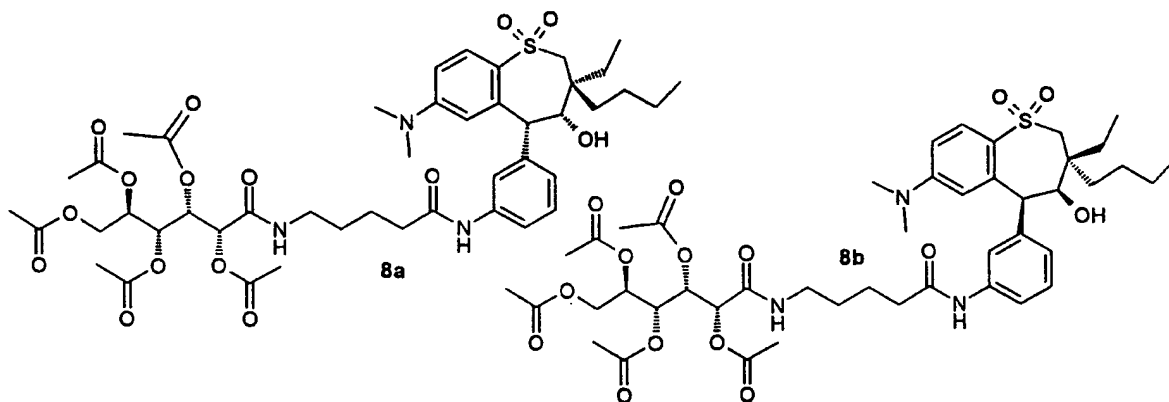
 $C_{42}H_{58}N_2O_{14}S$  (846.97), MS (M + H)<sup>+</sup> = 847.4

## Beispiel 7



$C_{32}H_{48}N_2O_9S$  (636.80). MS  $(M + H)^+ = 637.4$

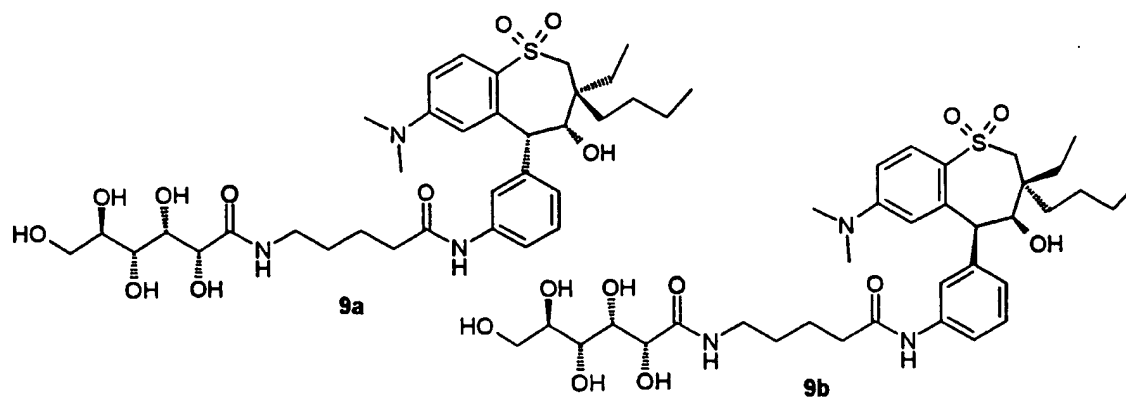
## Beispiel 8



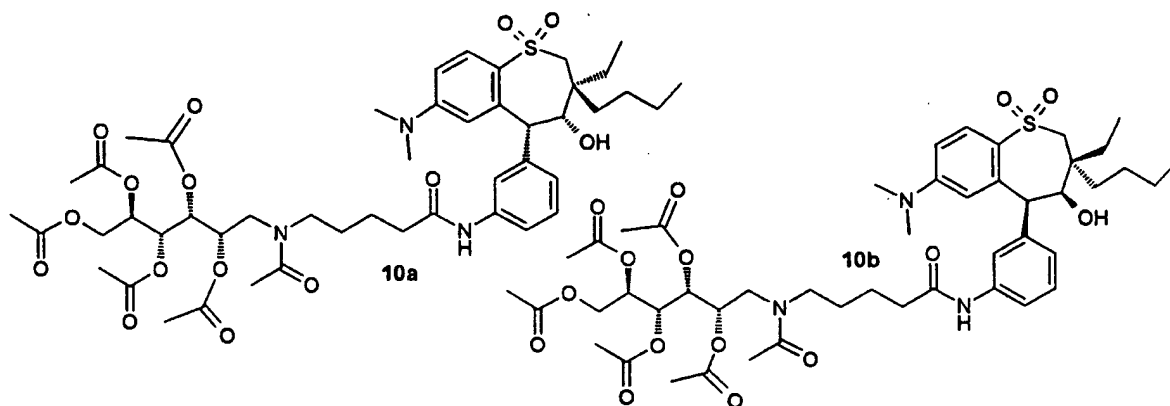
$C_{45}H_{63}N_3O_{15}S$  (918.06). MS  $(M + H)^+ = 918.6$

18

## Beispiel 9

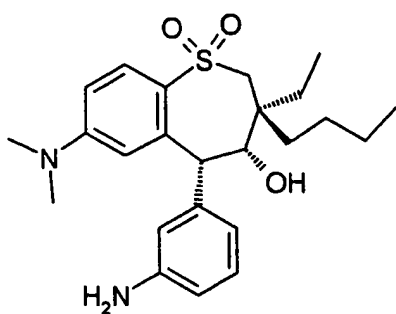
 $C_{35}H_{53}N_3O_{10}S$  (707.88). MS  $(M + H)^+ = 708.4$ 

## Beispiel 10

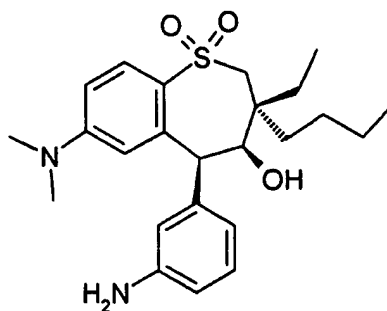
 $C_{47}H_{67}N_3O_{15}S$  (946.12). MS  $(M + H)^+ = 946.5$

Vergleichsbeispiele aus PCT/US97/04076:

Vergleichsbeispiel 1

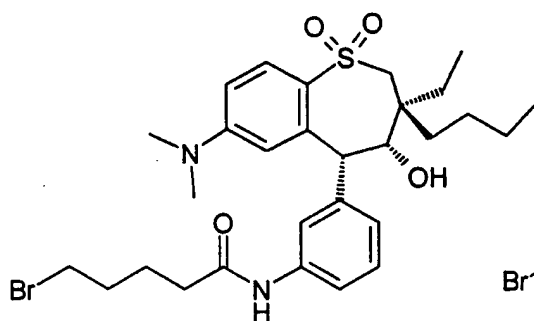


1a

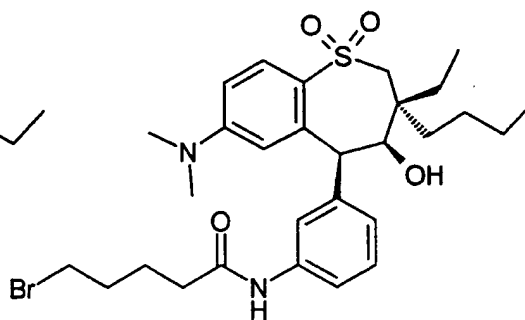


1b

Vergleichsbeispiel 2

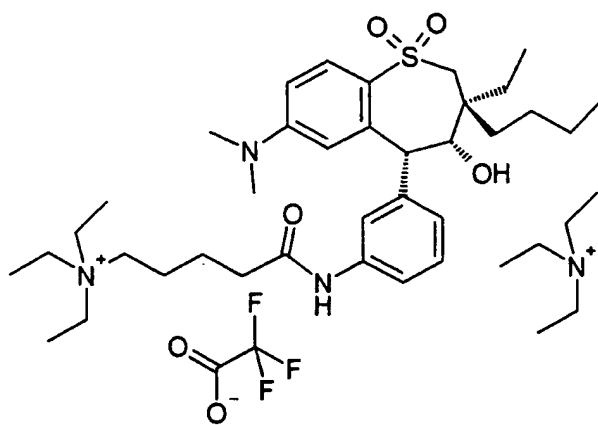


9a

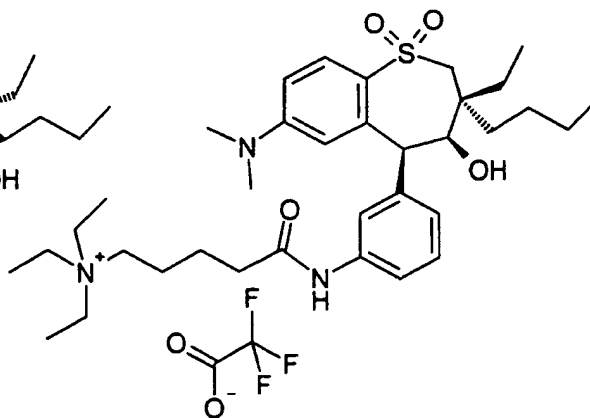


9b

Vergleichsbeispiel 3



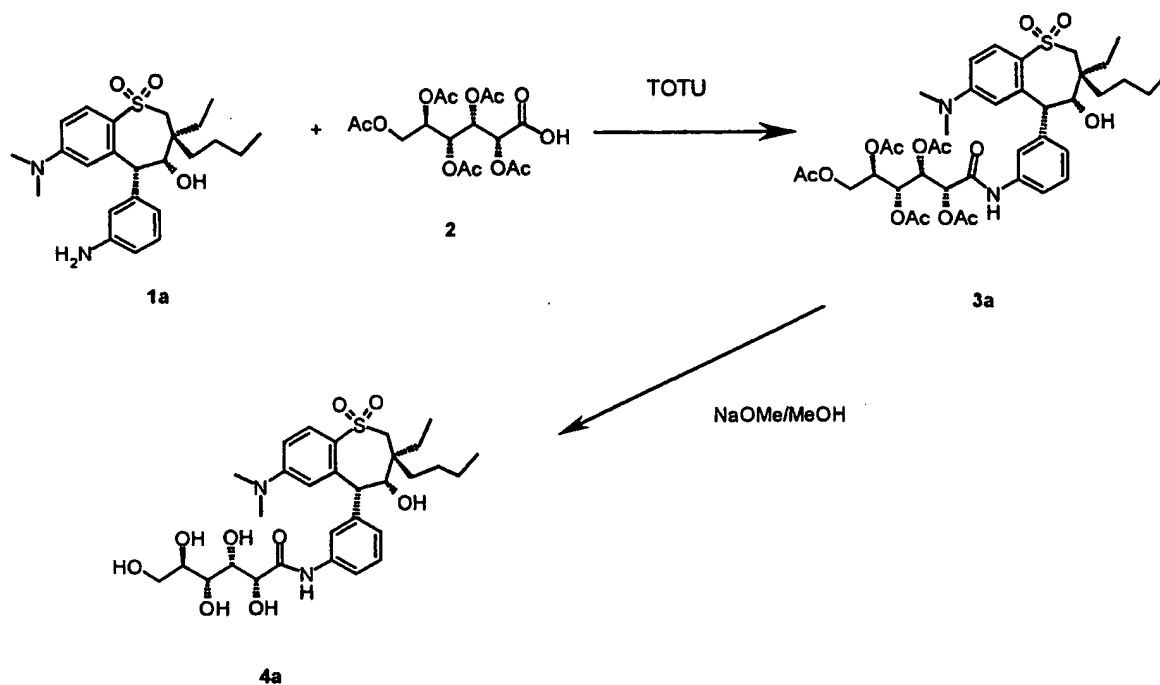
22a



22b

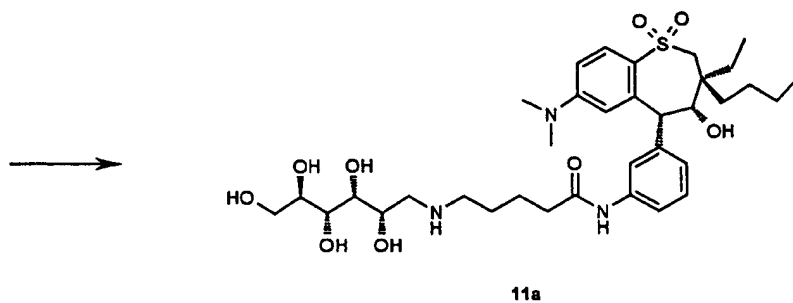
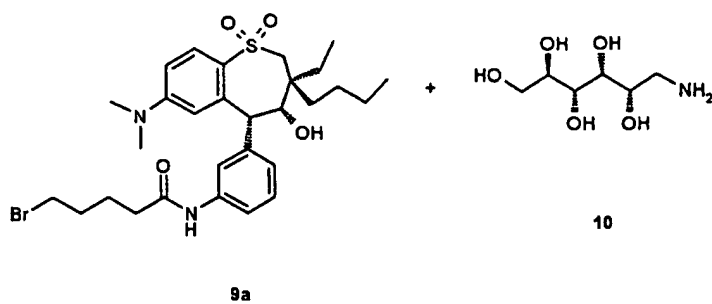
Die Beispiele bzw. Vergleichsbeispiele wurden wie folgt hergestellt (bei den Darstellungen wird nur die Synthese der  $\alpha$ -Diastereomeren gezeigt):

Formelschema 1

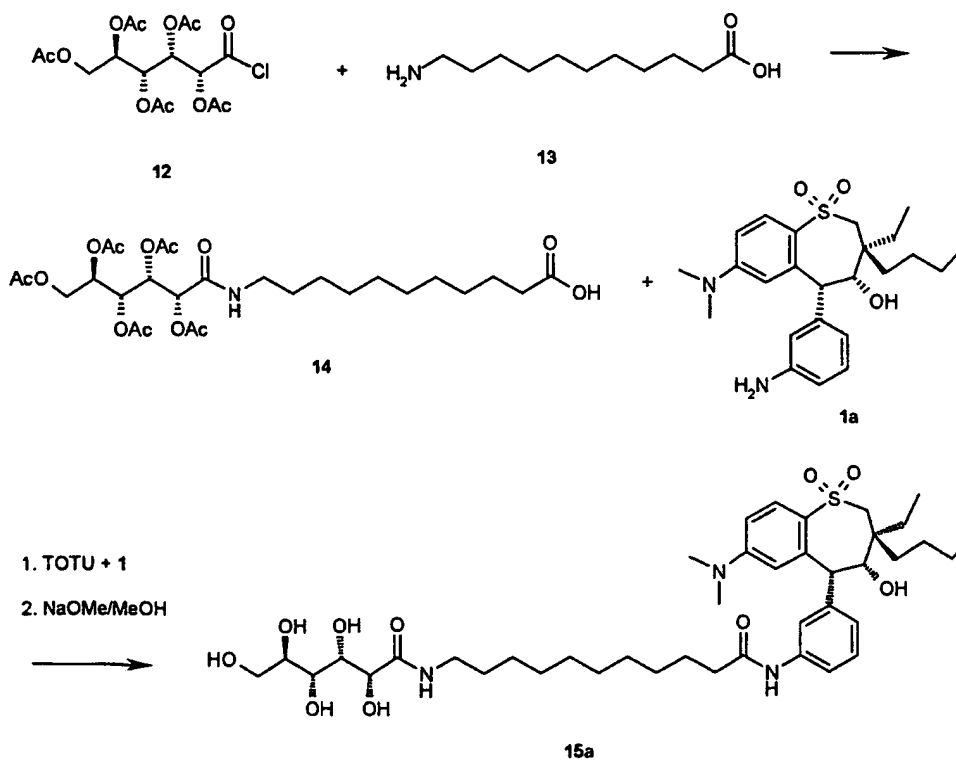


21

## Formelschema 2



## Formelschema 3



Synthese von Verbindung 3 als Diastereomerengemisch:

300 mg (0.69 mmol) **1a/b** (Herstellung analog PCT/ US 97/ 04076) und 700 mg (1.7 mmol) Penta- O- acetyl- D- gluconsäure (Org. Synth. Band 5, 887) werden in 10 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nacheinander werden dazu 700 mg (2.1 mmol) TOTU (Fluka), 250 mg (1.7 mmol) Oxim ( Hydroxyimino-cyanessigsäure- ethylester; Fluka) und 0.7 ml (5.5 mmol) NEM (4- Ethyl- morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) gereinigt und man erhält 502 mg (88%) **3a/b** als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1)  $R_F = 0.3$ . Das Produkt **3a/b** hat die gleiche Retention wie das Edukt **1a/b**, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich.  $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$  (818.40), MS (M + H)<sup>+</sup> = 819.3.

Synthese von Verbindung 4 als Diastereomerengemisch:

455 mg (0.55 mmol) **3a/b** werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) gereinigt und man erhält 280 mg (83%) **4a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1).  $R_f = 0.2$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$  (608.76). MS (M + H)<sup>+</sup> = 609.3.

Synthese von Verbindung 11 als Diastereomerengemisch:

77 mg (0.013 mmol) **9a/b** (Herstellung analog PCT/ US 97/ 04076) werden in 4 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 150 mg (0.082 mmol) **10** (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert

und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatografie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) gereinigt und man erhält 55 mg (61%) **11a/b** als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1).  $R_f = 0.3$ .  $C_{35}H_{55}N_3O_9S$  (693.91). MS  $(M + H)^+ = 694.4$ .

Synthese von Verbindung 14:

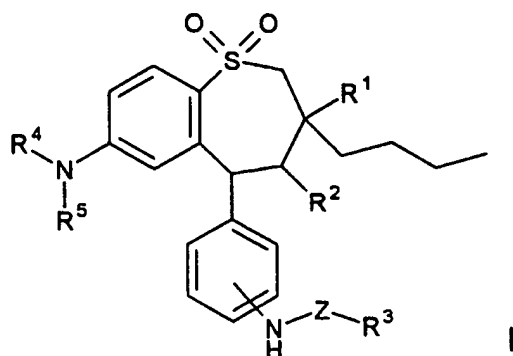
8.0 g (18.8 mmol) **12** (Penta-O-acetyl-D-gluconsäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) **13** (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 9.5 g (86%) **14** als farbloses Öl. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/ 3).  $R_f = 0.8$ .  $C_{27}H_{43}NO_{13}$  (589.64). MS  $(M + H)^+ = 590.4$ .

Synthese von Verbindung 15 als Diastereomerenmischung:

200 mg (0.34 mmol) **14**, 78 mg (0.18 mmol) **1a/b**, 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung 4 umgesetzt. Nach Flashchromatografie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 47 mg (33%, über zwei Stufen) **15a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1).  $R_f = 0.2$ .  $C_{41}H_{65}N_3O_{10}S$  (792.05). MS  $(M + H)^+ = 792.5$ .

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- $R^1$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^2$  H, OH,  $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ;
- $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, , wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
- $R^4$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $R^5$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- $Z$   $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-}$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-NH-}$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-O-}$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ , eine kovalente Bindung;
- $n$  0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sup>3</sup> Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Butyl;

R<sup>2</sup> OH;

R<sup>3</sup> Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

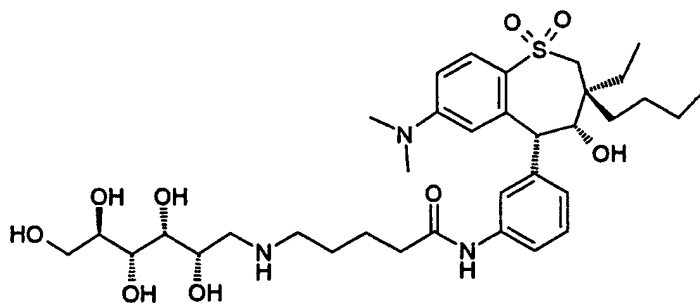
R<sup>4</sup> Methyl;

R<sup>5</sup> Methyl;

Z -(C=O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, eine kovalente Bindung;

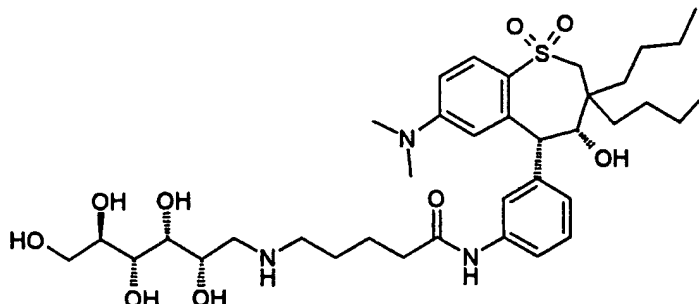
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung die folgende Struktur besitzt



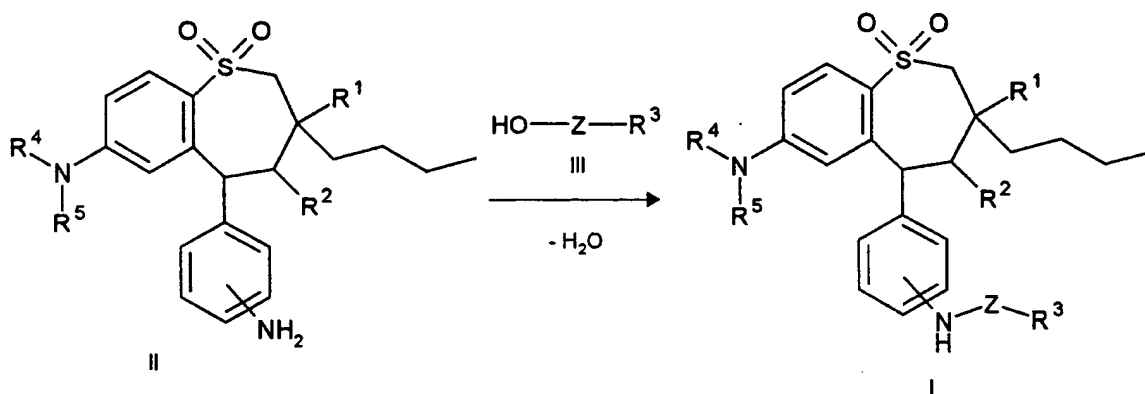
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung die folgende Struktur besitzt



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



ein Amin der Formel II, in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der  $R^3$  und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.
8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ein oder mehrere Statine.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung oder Prophylaxe von Gallensteinen.
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.
15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Gallensteinen.